

Aus der medizinischen Universitätsklinik Basel (Vorsteher: Prof. Dr. *H. Staub*)
und aus der Universitäts-Frauenklinik Basel (Direktor: Prof. Dr. *Th. Koller*)
(Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. *H. Baur* und P.-D. Dr. *W. R. Merz*)

Extremitätenthrombose und Lungenembolie bei internen Krankheiten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Georg RUTISHAUSER

von Amriswil



Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Prof.
Dr. Staub.

Tag der Promotion: 15. 5. 1953.

Herrn Prof. Dr. Th. Koller (Direktor der Universitäts-Frauenklinik) bin ich für die Überlassung dieses Themas zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. H. Staub (Vorsteher der medizinischen Universitätsklinik) und Herrn Prof. Dr. H. Ludwig (Vorsteher der II. medizinischen Abteilung des Bürger-spitals) danke ich für die Überlassung der Akten und Befunde der Kranken.

Herrn P.-D. Dr. H. Baur (Oberarzt der medizinischen Universitätsklinik) und Herrn P.-D. Dr. W. R. Merz (I. Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik) danke ich für die vielen Anregungen und die Zeit, die sie meiner Arbeit widmeten.

Die Autopsien wurden im Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel (Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann) durchgeführt. Für die Möglichkeit der Einsichtnahme in die Protokolle möchte ich mich ebenfalls höflich bedanken.



Die nachfolgende Arbeit gibt einen Überblick über die thromboembolischen Erkrankungen an der medizinischen Universitätsklinik Basel in den Jahren 1951 und 1952. Durch Untersuchungen der Häufigkeit, der thrombosedisponierenden Faktoren, der Beziehungen des Grundleidens zu den thromboembolischen Geschehnissen, der diagnostischen Schwierigkeiten, der Verlaufsarten und der Gefahren einer kausalen Therapie sowie durch vergleichende Betrachtung dieser Ergebnisse mit dem thromboembolischen Krankengut aus anderen medizinischen Disziplinen wird versucht, das besondere Gepräge der thromboembolischen Erkrankung in der internen Medizin zu charakterisieren.

I. Häufigkeit

Darüber geben die nachfolgenden 3 Tabellen Auskunft.

Interne Patienten zeigen die größte Thromboseanfälligkeit.

Das Auftreten der Lungenembolie ist unmittelbar abhängig von der *Häufigkeit der Thrombosen*. Folgerichtig besitzt die innere Medizin, wie Tabelle 2 zeigt, nicht nur die größte Thrombosefrequenz, sondern auch die *größte Emboliehäufigkeit*. Auffallend ist daneben der hohe Prozentsatz, mit dem Embolien bei internen Thrombosenpatienten auftreten (siehe Tabelle 1). Offenbar haben die internen Thrombosen eine besonders starke Neigung zur Mobilisation.

TABELLE 1

*Häufigkeit von Thrombose, Lungenembolie und tödlicher Lungenembolie
in den verschiedenen medizinischen Disziplinen*

Disziplin	Thrombosen	Embolie-morbidität unter Th.-Pat.	Embolie-mortalität unter Th.-Pat.
Medizinische			
Universitätsklinik Basel 1951/52	3,6 %	50 %	17 %
Chirurgische			
Universitätsklinik Basel 1949/51	1,03%	43 %	13 %
Gynäkologische			
Universitätsklinik Basel 1943/50 Schuldes	1,14%		6,5%
Geburtshilfliche			
Universitätsklinik Basel 1943/50 Schuldes	0,67%		3 %
Chirurgische Kliniken in Schweden 1940/45 Zilliacus	0,51%	43,9%	20,4%
Gynäkologisch- geburtshilfliche Kliniken in Schweden 1940/45 Zilliacus	0,4%	21,9%	2,8%

TABELLE 2

*Häufigkeit der tödlichen Lungenembolie
in den verschiedenen medizinischen Disziplinen*

Disziplin	Basel	Geissendörfer 1935 Deutschland	Zilliacus 1945 Schweden
Innere Medizin	0,6 %	0,64%	0,053%
Chirurgie	0,14%	0,25%	0,105%
Gynäkologie	0,07%	0,38%	0,011%
Geburtshilfe	0,02%	0,07%	0,011%

Die Statistiken der Basler Universitätskliniken und die großen Sammelstatistiken Deutschlands von *Geissendörfer* zeigen deutlich das Überwiegen der tödlichen Lungenembolie in der inneren Medizin. Die auffallend niedrige Embolienmortalität bei Geburtshilfe und Gynäkologie in Basel sowie bei *Zilliacus* in Schweden ist auf die planmäßig organisierte Prophylaxe und auf die antikoagulierende Therapie zurückzuführen.

Die Ursache, daß die innere Medizin von allen medizinischen Disziplinen am meisten tödliche Lungenembolien aufweist, liegt darin, daß die interne Thromboembolie in Ätiologie und Ablauf eine Sonderstellung einnimmt. Die Störung, welche das thrombotische Geschehen auslöst, beruht nicht auf einem einmaligen Trauma, sondern auf permanenten intern-pathologischen Faktoren, wie Marasmus, Kreislaufkrankheiten, Infektionen, Stoffwechselschäden usw. (Tabelle 6). Die Störung betrifft auch nicht relativ kräftige Menschen (postoperativer, bzw. postpartaler Status), sondern durch Krankheitsprozesse schwerst geschädigte Patienten. Oft ist sie ein Begleitsymptom des Absterbens und kann die Leiden eines Moribunden in erwünschter Weise abkürzen.

Der Häufigkeit der tödlichen Lungenembolie muß naturgemäß die *Häufigkeit der nicht tödlichen Lungenembolie* gegenübergestellt werden. Dabei zeigt sich, daß die internen Patienten auch bei Berücksichtigung der Gesamtzahl der Lungenembolien (tödliche und nicht tödliche Fälle) weitaus am meisten gefährdet sind. Vor allem aber zeigt sich eine ganz außerordentlich hohe Letalität der internen Thromboembolie. Rund ein Drittel aller Fälle endet tödlich. Es ist offensichtlich, daß das dekrepide überalterte Patientengut der internen Stationen den Embolieschüben nicht gewachsen ist. Diese Feststellungen werden durch nachfolgende Tabelle 3 belegt.

TABELLE 3

*Häufigkeit der tödlichen und nicht tödlichen Emboliefälle
in den verschiedenen medizinischen Disziplinen*

Disziplin	alle Lungenembolien	davon nicht tödlich	davon tödlich
Medizinische Universitätsklinik Basel 1951/52	1,75 %	66 %	34 %
Chirurgische Universitätsklinik Basel 1953	0,13 %	84 %	16 %
Gynäkologisch- geburthilfliche Kliniken Schweden 1945 (Zilliacus)	0,09 %	87 %	13 %
Geburthilfliche Universitätsklinik Basel 1930	0,42 %	96 %	6 %

II. Ätiologie

Die Thromboembolie hat eine Polyätiologie. Für ihre Entstehung kommen in erster Linie drei Faktoren in Betracht, nämlich:

die Behinderung der Blutströmung (*Aschoff* 1924);

die Schädigung der Gefäßwand (*Ritter* 1929, *Dietrich* 1923)

und die Veränderungen der chemisch-physikalischen Blutbeschaffenheit (*Friedländer* 1936).

Daneben sind eine ganze Reihe von Faktoren bekannt, welche zu diesen Blutalterationen führen und damit eine Disposition zu thromboembolischen Erkrankungen schaffen. Aus den Untersuchungen an unseren Patienten hat sich darüber folgendes ergeben:

1. Die Bedeutung des Geschlechtes für die Thrombogenese

Geissendörfer (1935) hat in seiner zusammenfassenden Arbeit ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes bei der tödlichen Lungenembolie als wahrscheinlich angenommen. Die Pathologen *Brass* und *Sandritter* (1948) sahen tödliche Lungenembolien bei Frauen 1,79mal häufiger als bei Männern. Auch *Rössle* (1935) hat an seinen Autopsiefällen in Jena, Basel und Berlin immer ein Überwiegen der Frauen festgestellt. *Hillemanns* (1951), der die Autopsien in Freiburg i. Br. in dieser Richtung untersuchte, hat zwischen 1937 und 1950 ein deutliches Überwiegen der Frauen beobachtet. Jedoch war dieses Verhältnis keineswegs immer konstant; in der Gruppe 1946 bis 1948 war praktisch kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festzustellen. *Sarafoff* (1930) beschrieb bei einer Gesamtzahl von über 50 000 chirurgischen Patienten ein Überwiegen der tödlichen Lungenembolie bei den Frauen. *Singer* (1929) machte dieselben Feststellungen bei internen Thrombosepatienten.

Die Befunde an der medizinischen Universitätsklinik Basel bestätigen das Überwiegen der Frauen bei den internen Thrombosefällen, während bei der tödlichen Lungenembolie der Unterschied nicht so signifikant ist.

TABELLE 4

Die Beteiligung der Geschlechter bei der internen Thromboembolie in Basel

Patientenzahl (1951/52)	Thrombosen	tödliche Lungenembolien
4075 Männer	2,6%	0,53%
4543 Frauen	4,8%	0,66%

Die Thromboemboliegefährdung der Frauen ist fast doppelt so groß wie bei den männlichen Patienten.

Sulger (1931) sieht den Grund für die stärkere Thromboemboliegefährdung der Frau in der durch Geburten und gynäkologische Operationen vermehrten Gelegenheit eine Thrombose zu erleiden. *Kuhn* (1929) führt das Überwiegen der Frau ebenfalls auf diesen Grund zurück und beobachtete in seiner statistischen Zusammenfassung eine stärkere Beteiligung während des gebärfähigen Alters.

Wir möchten der Meinung Ausdruck geben, daß auch die gestationsbedingten Folgen im Gebiete der Beckenorgane (Organerkrankungen, Varizenbildung in den parametranen Geweben, Atonie der Gewebe und die dadurch bedingten zirkulatorischen Stasen) wichtige Dispositionsfaktoren bilden. Dadurch wird erklärlich, warum auch an einem Patientenmaterial, welches mehrheitlich jenseits des gebärfähigen Alters liegt, die Frauen eine Mehrheit bilden.

2. Die Überalterung als pathogenetischer Faktor

In einer Zusammenstellung thrombosefördernder Faktoren weist *Th. Koller* 1942 auf eine besondere Gefährdung jenseits der 40-Jahresgrenze hin. Wie bei den geburtshilflich-gynäkologischen Patienten (*Th. Koller, W. R. Merz*), zeigt auch das interne Krankengut eine rasche Zunahme der Thromboemboliefrequenz jenseits des 40. Altersjahres. Die nachfolgende Abbildung 1 belegt das eindeutig.

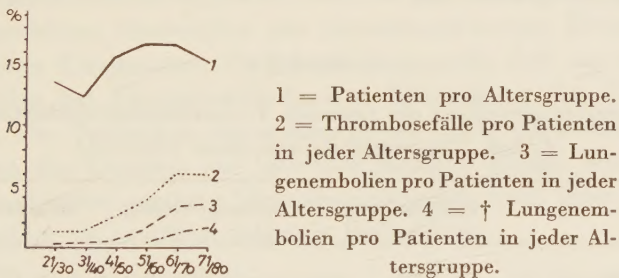


Abb. 1. Die graphische Darstellung zeigt deutlich die signifikante Zunahme von Thrombose und Embolie bei nur wenig veränderter Gesamtpatientenzahl jenseits der 40-Jahresgrenze. Fast 70% der internen Patienten sind über 40 Jahre alt und kommen in den Bereich der erhöhten Thrombosegefährdung. 91% der Thrombosen, 94% Embolien und 100% der Embolietodesfälle treten nach dem 40. Altersjahr auf.

An der Häufigkeit der internen Thrombose und an der hohen Mortalität der internen Lungenembolie hat zweifellos die Überalterung der Krankenhauspatienten, die in der inneren Medizin besonders groß ist, einen entscheidenden Anteil.

Als eigentlicher pathogenetischer Faktor wird von den meisten Autoren die zunehmende Schwäche der Herzkraft angeschuldigt. Andere sehen vor allem in der Abnahme der Vitalität der Endothelien mit dem Alter den entscheidenden Grund zur Thrombosehäufung. Wahrscheinlich spielt auch eine Veränderung der physikalisch-chemischen Plasmazusammensetzung bei alten Patienten eine Rolle für die vermehrte Thromboseanfälligkeit.

3. Beziehung des Übergewichtes zur Thromboemboliegenese

Thromboembolien treten in bevorzugtem Maße bei Patienten auf, deren Konstitution Züge des Pyknikers aufweist.

Rehn (1926) hat einen «typus embolicus» aufgestellt, den er als blaß, pastös, muskelschwach und psychisch labil gegen körperliche und seelische Anstrengungen schildert. Auch *Rössle* (1935) und *Hillemanns* (1951) haben eine größere Emboliegefahr bei adipösen Kranken nachgewiesen. *Geissendörfer* (1935) kommt zum Schluß, daß sowohl Adipositas, wie auch ausgesprochene Kachexie zur Thromboembolie disponieren. Dabei sei die Mobilisierungstendenz der Thromben beim Adipösen erheblich größer als bei kachektischen Patienten. *Kuhn* (1929) hatte unter 105 tödlichen Lungenembolien 58% Übergewichtige, 16% Normalgewichtige und 21% Untergewichtige.

Bei den internen Thromboemboliepatienten Basels fiel ebenfalls oft das hohe Gewicht auf.

TABELLE 5

Gewichtsverteilung der internen Thromboemboliepatienten (Med. Universitätsklinik Basel 1951/52)

	übergewichtig	normalgewichtig	untergewichtig
Thrombosen	56%	25%	19%
Lungenembolien	52%	27%	21%
tödliche Lungenembolien	50%	24%	26%

Über die Hälfte der an thromboembolischen Komplikationen leidenden Patienten sind übergewichtig.

Die Adipositas bewirkt eine enorme Vergrößerung der Strombahn und führt so zu vermehrter Anstrengung des Herzens. Der daraus resultierenden Behinderung der Blutströmung muß wohl ein wesentlicher Anteil an der größeren Anfälligkeit für Thrombosen zugeschrieben werden.

4. Varicosis und Thromboemboliehäufigkeit

Bei der Diskussion der Thromboseätiologie tritt immer wieder die Frage der Varicosis in den Vordergrund. *Koeplin* (1932) fand bei seinen Untersuchungen über puerperale Thrombose bei nicht weniger als 73 % der Patientinnen Varizen.

Von den hier untersuchten internen Thrombosepatienten wiesen 160 (51,7 %) eine Varicosis auf. Davon waren 126 Frauen und 34 Männer. Während bei *Koeplin* die linke Extremität etwas häufiger Varicosis zeigte, war bei unseren Kranken praktisch kein Unterschied zwischen rechts und links.

Interessant ist die Feststellung, daß von 52 Fällen mit tödlicher Lungenembolie 26 Patienten (50 %) eine Varicosis zeigten. Die Tatsache, daß 51,7 % der Thrombosepatienten und 50 % der Emboliefälle Varizen haben, beweist, daß die Varicosis in keiner direkten ursächlichen Beziehung zur Embolie steht, wohl aber zur Thrombose. Varizen «schützen» nicht vor Embolien, wie das gelegentlich behauptet wird, disponieren aber offensichtlich auch nicht dazu.

5. Die Bedeutung der Grundkrankheit für die Thromboembolie

Zu aufschlußreichen Befunden führt die Beurteilung der Thromboemboliepatienten hinsichtlich der Grundkrankheiten. Übereinstimmend haben Kliniker und Pathologen festgestellt, daß das häufigste Grundleiden bei Thromboembolie eine Erkrankung des Kreislaufs darstellt. Die Statistiken der medizinischen Universitätsklinik Basel bestätigen die Angaben der Literatur ziemlich genau. Werden die Grundkrankheiten unserer Thrombosepatienten nach ihrer Häufigkeit geordnet, so resultiert folgende Reihenfolge:

Herz- und Kreislaufkrankheiten	43,3 %
Marasmus verschiedener Genese	22,3 %
Infekte	21,2 %
Thromboseleiden ohne Komplikationen	9,5 %
Verschiedene Grundkrankheiten	3,8 %

Diese Zahlen sind jedoch insofern irreführend, als die Kreislaufkrankheiten auch den größten Patientenanteil liefern. Ein richtiges Bild wird erst gewonnen, wenn die Thromboemboliefrequenz in prozentuale Relation zum Grundleiden gebracht wird, wie das auf der nächsten Tabelle dargestellt ist.

Unter den Grundkrankheiten überwiegen bei weitem die Zirkulationsstörungen. Es folgen die Lähmungen, bei denen der Thrombus

TABELLE 6

*Thromboemboliefrequenz an der medizinischen Universitätsklinik Basel
im Vergleich zum Grundleiden*

Grundkrankheiten	Gesamtpatienten dieser Diagnose	Thromboemboliepatienten mit dieser Diagnose	%
Herz- und Kreislaufaffektionen	1376	138	10,0
Lähmungen (cerebrale Insulte)	338	19	5,6
Marasmus, Kachexien	972	42	4,3
Stoffwechselkrankheiten			
Anämien			
Niereninsuffizienz			
Neoplasmen			
Infektionen	2868	47	1,6
Infektionskrankheiten			
Lokale Infekte			
Verschiedenes	—	63	—
und reine Thromboemboliefälle			

charakteristischerweise immer in der gelähmten Extremität lokalisiert ist. Marasmus und Infekte folgen in der Häufigkeit an dritter und vierter Stelle.

In diesen Zahlen kommt die Bedeutung der hämodynamischen Störungen und der Schädigungen der Gefäßinnenwand, welche bei diesen Patienten ja besonders ausgeprägt sind, für die Thrombogenese deutlich zum Ausdruck.

III. Lokalisation und Schwere der Thrombose bei den Patienten der medizinischen Klinik

Vom klinischen Standpunkt aus empfiehlt es sich, die Extremitätenthrombose in folgende Gruppen einzuteilen.

a) Die oberflächliche Thrombose:

Tastbare, übererwärmte, verfärbte, im akuten Stadium stark druckempfindliche, oberflächliche Venenstränge. Eventuell geringe subfebrile Temperaturen.

b) Die tiefe Thrombose:

Druckempfindlichkeit entlang der großen Venenstränge bei tiefer Palpation. Eventuell Ödeme, Plantarschmerz, Wadenschmerz, Homans sign (Druckdolenz der Wade oder der Fossa poplitea bei Dorsalflexion des Fußes mit gestrecktem Bein), Fieber, Pulserhöhung.

c) Die tiefe Thrombose mit Beckenbeteiligung:

Druckempfindlichkeit in der Gegend oberhalb der Inguines. Ödeme

der Genitalgegend. Blasenbeschwerden, Hämorrhoidalschmerzen, Schmerz im Mastdarm.

Da die Embolien praktisch immer aus den *tiefen* Beinvenen und Beckenvenen erfolgen, ist diese Unterscheidung bezüglich der Emboliegefahr wichtig.

Bei den Thrombosefällen der medizinischen Universitätsklinik Basel konnte folgende Verteilung in oberflächliche und tiefe Thrombosen festgestellt werden:

Oberflächliche Thrombosen	129
Gemischte, oberflächliche und tiefe Thrombosen	43
Tiefe Thrombosen ohne Beckenbeteiligung	116
Tiefe Thrombosen mit Beckenbeteiligung	21

Daraus geht hervor, daß unter 309 Patienten 180, d. h. ein auffallend hoher Prozentsatz von 58,2 % tiefe Venenthrombosen aufwiesen. Diese hohe Zahl der tiefen, also hinsichtlich einer Embolie ganz besonders gefährdeten Thrombosen erklärt uns die gegenüber anderen Patientenkategorien überragende Häufigkeit von 50 % Lungenembolien bei den Thrombopatienten der internen Medizin (siehe Tabelle 1).

IV. Die diagnostischen Schwierigkeiten der Thrombose bei den intern-medizinischen Patienten

Auf operativen Stationen oder bei Wöchnerinnen handelt es sich bei thromboembolischen Komplikationen meist um augenfällige Störungen des postoperativen, bzw. postpartalen Verlaufes, was die Diagnose wesentlich erleichtert. Bei intern-medizinischen Patienten dagegen liegen häufig schwere, alles überschattende Erscheinungen des Grundleidens vor, so daß Thrombosen, namentlich wenn sie mit geringen Symptomen verlaufen, ganz besonders leicht der Diagnose entgehen. Es ist deshalb begreiflich, daß die Patientenzahl, bei welcher die Thrombose inapercept oder durch die Symptome des Grundleidens verdeckt verläuft und bei der demzufolge auch keine Embolieprophylaxe durchgeführt wird, in der internen Medizin besonders groß ist. Nach Géry und Mitarbeiter (1940) wurde in den chirurgischen und geburtshilflich-gynäkologischen Abteilungen die Diagnose aus diesen Gründen dreimal weniger oft verpaßt als in den übrigen Disziplinen. Diese Verhältnisse werden durch die nachfolgende Tabelle auch statistisch belegt.

Die häufig schwierige Erkennung des Thromboseleidens vor einem Embolieschub veranlaßte verschiedene Autoren, die Krankengeschich-

TABELLE 7

Häufigkeit der Thrombosed Diagnose vor einer Lungenembolie

	Medizinische Universitätsklinik Basel	Sammelstatistik <i>Geissendörfer</i>	<i>Géry</i> und Mitarbeiter
Thrombosed Diagnose vor der tödlichen Lungenembolie gestellt	38,5 %	29,7 %	60 %
Thromboseverlauf inapercept	61,5 %	70,3 %	40 %
Total tödliche Lungenembolien	52	239	222

ten der Patienten mit inapercepter Thrombose retrospektiv nochmals genau auf Thrombosesymptome durchzusehen. Bei diesem Vorgehen hat *Merz* am Frauenspital Basel 1922–48 in 95 % der Fälle Vorzeichen gefunden. *Evans* und *Dee* (1948) fanden auf diese Weise in 85 % der tödlichen Lungenembolien Vorzeichen.

Wie *Merz* 1949 zeigte, ist jedoch durch genaue Instruktion und peinlichste Wachsamkeit des Personals zu erreichen, daß tödliche Lungenembolien ohne Prodromalsymptome eine Seltenheit werden.

V. Gefahren der Heparintherapie bei internen Krankheiten

Neben den konservativen Maßnahmen und den in Europa nie populär gewordenen chirurgischen Verfahren steht heute die Anticoagulantientherapie der thromboembolischen Erkrankung im Vordergrund.

Durch *Beeinflussung der Blutgerinnungsfähigkeit* werden seit längerer Zeit sehr gute Resultate erreicht, sowohl was die Abwendung der Gefahr einer Lungenembolie betrifft, als auch in bezug auf das schnelle Zurückgehen der thrombotischen Erscheinungen und der geringen postthrombotischen Residuen (*Merz, Etterich* und *Scacchi* 1951, *Schuldes* 1952). Die aktive Mobilisierung im Bett beginnt bei der anticoagulierenden Therapie am Tage nach Therapiebeginn, das Aufstehen nach Schwinden von Fieber und Beschwerden.

Nach *Merz* (1950) ist Heparin die einzige gut verträgliche anticoagulierende Substanz, die den Krankheitsverlauf sofort aufzuhalten vermag, bevor sich nicht rückgängig zu machende Veränderungen in den Venen eingestellt haben. Daneben ist von den anticoagulierenden Medikamenten das Heparin am wenigsten mit Komplikationen belastet.

Aus diesen Gründen beschränken sich die folgenden Untersuchungen auf die mit Heparin behandelten Patienten, insbesondere auf die Gefahren dieser Therapie, auch im Vergleich zu Patienten in andern medizinischen Disziplinen.

Die möglichen, bedeutungsvollen *Zwischenfälle* bei der Heparintherapie sind in der Reihenfolge der Häufigkeit:

1. Blutungen;
2. Thromboserecive und Lungenembolien;
3. Intoleranz gegen das Präparat.

Solche Zwischenfälle treten unter folgenden Bedingungen auf:

Blutungen aller Art:

- bei Überdosierung;
- bei zu frühem Therapiebeginn nach Operation;
- bei unsorgfältigem Wechsel der Anticoagulantien.

Thromboserecive und Lungenembolien:

- bei Unterdosierung;
- bei zu frühem Absetzen des Medikamentes;
- bei therapieerschwerendem Grundleiden, wie z. B. Herzinfarkt;
- bei unsorgfältigem Wechsel der Anticoagulantien;
- bei Therapie mit Blutegeln.

Intoleranz gegen das Präparat:

- bei toxischen oder allergisierenden Beimengungen.

1. Blutungen:

Blutungen während der Heparintherapie sind nicht selten, aber meist harmlos. Nur in Ausnahmefällen zwingen sie zum Absetzen der Therapie. Bei alten Patienten in reduziertem Allgemeinzustande ist jedoch Vorsicht geboten, da vielfach eine altersbedingte Schwäche der Gefäßwand besteht. Solche Fälle verbieten wegen der Blutungsgefahr die Applikation von genügend großen Mengen Heparin und bilden daher eine relative Kontraindikation für die anticoagulierende Therapie. Die Blutungsneigung unter Dicumarintherapie ist im allgemeinen geringer als unter Heparin, daher ist bei Blutungen zufolge Heparinverabreichung eventuell der Übergang auf Dicumarine angezeigt (Tabelle 8, *Sterling*).

In der Reihenfolge der Häufigkeit handelt es sich bei den Blutungen meistens um:

- Hämaturien
- Hämatome im Injektionsgebiet
- Blutungen aus dem Operationsgebiet
- Pleurablutungen
- Gewebsblutungen.

TABELLE 8
Blutungshäufigkeit unter Heparin

Krankengut	Blutungen in %	Art der Blutung	Todesfälle	Autor
Chirurgie	7	leichte	—	<i>Bauer</i> (1950)
Geburtshilfe	17	leichte	—	<i>Merz</i> (1950)
Gynäkologie	29	leichte	1 tödliche Nebennieren- blutung	<i>Merz</i> (1950)
Gemischt				
Sammelstatistik	4	leichte		
(mit Dicumarinen)	2	schwere	28 (0,19 %)	<i>Sterling</i> (1950)
Medizin	10	leichte	—	Med. Universi- tätsklinik Basel 1951/52

Die Angaben über die Blutungshäufigkeit schwanken bei den verschiedenen Autoren stark. Die Blutungen werden im allgemeinen jedoch als leicht angegeben. Aus der Sammelstatistik von *Sterling* geht hervor, daß die Blutungsneigung bei Dicumarinen bedeutend geringer ist als bei Heparin.

1. Hämaturien:

Sie sind im allgemeinen harmlos, sistieren meist nach Zurückgehen mit der Dosierung und verlangen kein Absetzen der Therapie.

2. Hämatoeme im Injektionsgebiet:

Zu ihrer Vermeidung muß zur Einspritzung eine dünne Nadel gefordert werden. Punktionen und Mähenentfernungen während der Therapie sind kontraindiziert und lebensgefährlich.

Bei alten Patienten bilden sich oft ausgedehnte Suffusionen im Bereiche der Injektionsstellen. Offenbar erschweren die starren Gefäßwände den raschen Schluß einer Einstichstelle. Gelegentlich können auf diese Weise Verblutungen vorkommen.

3. Blutungen aus dem Operationsgebiet:

Sie treten bei zu frühem Beginn der Therapie nach Operationen auf und sind oft nicht ungefährlich. Die Heparinwirkung kann in solchen Fällen sofort mit Protaminsulfat aufgehoben werden.

4. Pleuraablutungen:

Blutige Pleuraergüsse können nach Embolien mit Lungeninfarktbildung auftreten. *Keyes* und *Schaffner* (1942) hatten unter 60 heparinbehandelten Patienten zwei Fälle. Auch *Falconer* (zit. nach *Jorpes* 1946) sah diese Komplikation einmal mit tödlichem Ausgang. Nach *Jorpes* soll aber daraus niemals der Schluß gezogen werden, der Lungeninfarkt bilde eine Gegenanzeige für das Heparin, denn die erwähnte Komplikation ist selten und meist durch excessive Dosen verursacht.

Gefährlicher sind Pleuraergüsse ohne vorhergehenden Infarkt auf Grund von sehr hohen Heparindosen oder besonderer Disposition des Patienten. *Falconer* hat einen solchen Fall mit deletärem Ausgang gesehen.

5. Gewebsblutungen:

Für Blutungen in die Gewebe sind die Prädilektionsstellen das subkutane und das retroperitoneale Bindegewebe. Relativ häufig werden, besonders bei älteren Patienten, nach geringfügigen Traumen Blutungen ins subkutane Bindegewebe beobachtet. Zu ihrer Vermeidung ist es unerlässlich, daß die Patienten mit Sorgfalt umgebettet werden. Selten sind Blutungen in die Organe, wie eine von *Merz und Aufdermaur* (1952) beschriebene tödliche Nebennierenblutung unter Heparintherapie.

An der medizinischen Universitätsklinik Basel wurden während der Heparintherapie folgende Blutungskomplikationen beobachtet:

In 10 % der Fälle traten Hämaturien ein. Sie waren jedoch nie gefährlicher Art.

Einmal ereignete sich ein blutiger Pleura- und Pericarderguß, ohne daß ein Infarkt vorangegangen wäre. Die Komplikation entstand bei mittlerer Heparindosierung und heilte aus.

Größere Gewebeblutungen kamen bei den untersuchten, internmedizinischen Patienten nicht zur Beobachtung.

Die Blutungskomplikationen hielten sich also unter den mit Heparin behandelten Fällen der medizinischen Klinik Basels in sehr beschränktem Rahmen.

2. Thromboserecive und Lungenembolien:

Thromboserecive und Lungenembolien während der anticoagulierenden Therapie sind ein Zeichen, daß entweder die Anticoagulation unterdosiert sind (wenn die Recive während der Behandlung auftreten), oder daß die Therapie zu wenig lange fortgesetzt wurde (wenn die Recive nach Abschluß der Behandlung auftreten). Diese Zwischenfälle sind vermeidbar, es sei denn, die nötige Dosis könne wegen Blutungsneigung nicht verabreicht werden. Da bei internen Patienten mit ihrem höheren Durchschnittsalter die Blutungsgefahr häufig zu einer ganz besonders vorsichtigen und niedrigen Dosierung zwingt, muß bei diesen Patienten mit einer relativ hohen Recidivgefährdung gerechnet werden, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht.

TABELLE 9

Embolie und Thromboserecive während der Heparintherapie an der medizinischen Universitätsklinik Basel 1951/52

Heparintherapie 75 Fälle	Recidive	Mortalität
Thromboserecive	3 (4 %)	—
Embolieschübe	7 (9,3 %)	5 (6,7 %)

Die zu Thromboserecidiv und Lungenembolie führenden Behandlungsgefahren seien an einigen Beispielen erläutert:

a) Unterdosierung:

Erfahrungsgemäß sind 40 000 E. Heparin diejenige kritische Tagesdosis, deren Unterschreitung Thromboserecidive oder Lungenembolien hervorrufen kann. Eine Dosis von weniger als 40 000 E. Heparin vermag das Wachsen der Thromben nicht zu unterbinden. Der Thrombus wird aber so locker, daß seine Mobilisierung die Regel ist. Ein Beispiel dazu bildet die nächste Abbildung.

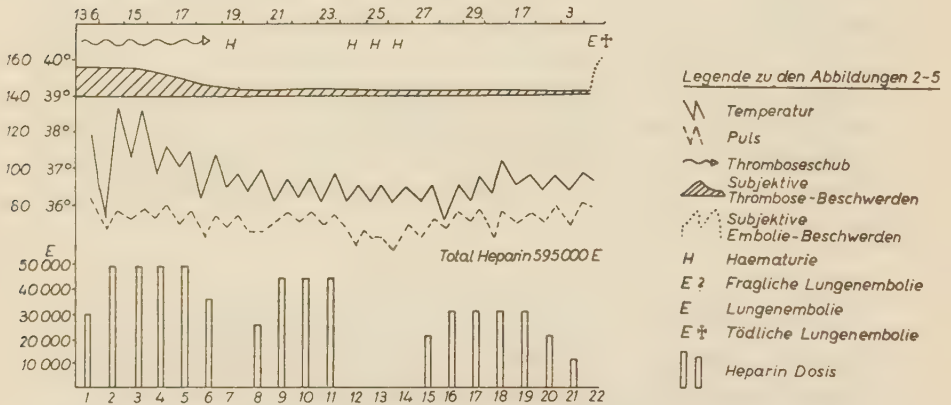


Abb. 2. Tödliche Lungenembolie infolge unterdosierter Heparintherapie. Adipöse Frau im mittleren Alter mit Thromboseanamnese. Bei einem neuerlichen schweren Schub wird die Heparintherapie eingeleitet. Wegen Hämaturien wird diese mehrmals unterbrochen und später mit verminderter Dosierung fortgesetzt. Trotzdem noch Symptome bestehen, wird das Heparin abgebaut, worauf die tödliche Lungenembolie auftritt.

b) Vorzeitiger Therapieabbruch:

Die Heparintherapie erlaubt die Mobilisation des Patienten im Bett gleich nach Beginn der Medikation (nach der 2.-3. Injektion). Zum Aufstehen muß Fieberfreiheit und Verschwinden der subjektiven und objektiven Thromboemboliesymptome gefordert werden. Die Heparintherapie darf erst abgeschlossen werden, wenn der Patient 1-2 Wochen außer Bett resp. völlig beschwerdefrei ist, da sonst, wie das nächste Abbildungsbeispiel zeigt, eine schwere Emboliegefahr besteht.

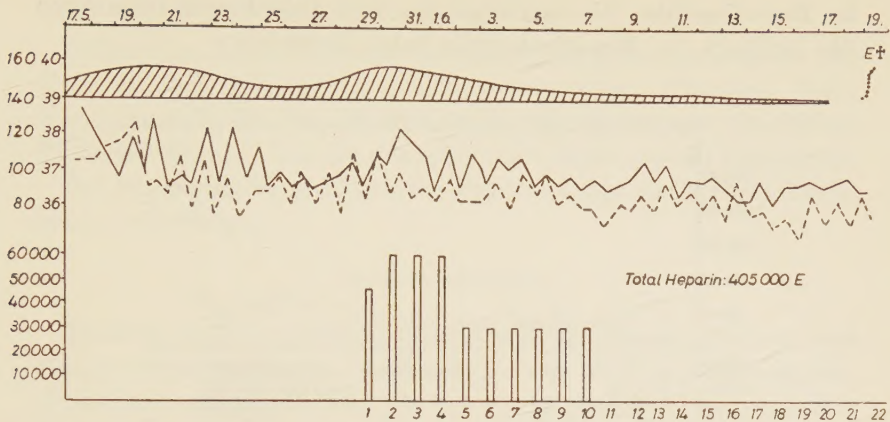


Abb. 3. Tödliche Lungenembolie 11 Tage nach zu frühem Absetzen der Heparintherapie. Bei einer älteren Frau, die mit Darmtuberkulose in die Klinik kommt, tritt eine Thrombose auf, die zunächst konservativ und dann mit Heparin behandelt wird. Unter der Heparintherapie rasche Besserung. Das Medikament wird hierauf abgesetzt, obwohl noch Subfebrilität und Thrombosesymptome bestehen. 11 Tage später tritt bei einer kleinen Anstrengung eine fulminante tödliche Lungenembolie auf.

c) Heparintherapie beim Herzinfarkt:

In der Regel verlaufen die unter Heparin entstehenden Thrombosen symptomlos, indem sie mit der Venenwand keine Reaktionen eingehen (Organisation). Diese Thrombosen sind wegen ihrer fehlenden Haftung und wegen ihres lockeren Baues besonders gefährlich. Die unter Heparintherapie auftretende Lungenembolie ist denn auch meistens prodromlos. Die Heparintherapie eines Herzinfarktes endet nicht so selten mit einer völlig unerwarteten Embolie. Bei diesem Leiden bestehen günstige Bedingungen für die Entstehung von Extremitätenthrombosen, wobei die strenge Immobilisierung der Patienten noch zusätzlich in dieser Richtung wirkt. Daneben lenkt die schwere Grundkrankheit die Aufmerksamkeit von geringfügigen Thrombosesymptomen ab. Die Heparintherapie darf daher bei solchen Patienten nicht abgesetzt werden, wenn auch nur der geringste Thromboseverdacht besteht.

Besonders schwierig ist auch die Frage der kardialen und peripheren Stimulation bei drohender Lungenembolie zu beurteilen. Stimulation kann eventuell einen embolischen Schub auslösen. Th. Koller (1951) warnt aus diesen Gründen vor der medikamentösen Kreislauftherapie

bei Emboliegefahr. Die nachfolgenden zwei Abbildungen illustrieren die Gefahren der Heparintherapie beim Herzinfarkt.

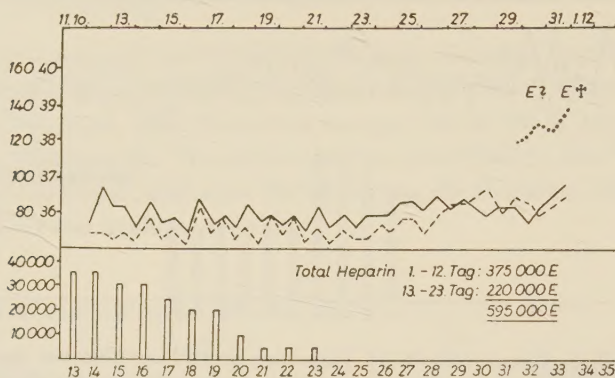


Abb. 4. Tödliche Lungenembolie aus inapercept verlaufender Thrombose, 10 Tage nach Absetzen der unterdosierten Heparintherapie bei Herzinfarkt. Ältere Herzpatientin mit Hypertonie und Angina pectoris. Bei der Einweisung wird ein Herzinfarkt diagnostiziert und Heparin verordnet. Nachdem sich der Zustand bedeutend gebessert hat, wird die Therapie abgesetzt, worauf sich symptomlos eine Thrombose entwickelt, die nach 10 Tagen zur tödlichen Lungenembolie führt.

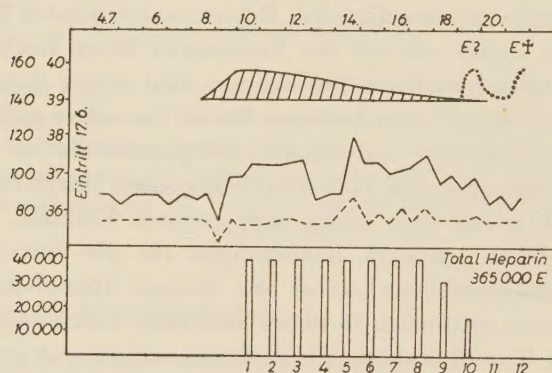


Abb. 5. Tödliche Lungenembolie 2 Tage nach vorzeitigem Absetzen der Heparintherapie bei Herzinfarkt. Alter Patient mit Herzinfarkt. Anticoagulierende Behandlung mit einem Dicumarinderivat. Beim Auftreten einer Thrombophlebitis wird Heparin verordnet. Mit dem Zurückgehen der Symptome wird die Dosierung erniedrigt, worauf eine Embolie auftritt. Das Heparin wird dann zugunsten der Herztherapie vernachlässigt, worauf der Patient an einem neuerlichen Embolieschub ad exitum kommt.

3. Intoleranz des Präparates:

Allergische, anaphylaktische und allergieähnliche Reaktionen auf Heparin sind gelegentlich beobachtet worden. (Groenich 1947, Hoejensgaard 1949, Chernoff 1950, Merz 1950, Hauch und Mitarbeiter 1952). Die Therapie besteht ganz einfach in Änderung des Präparates.

Bei den hier in Frage stehenden Patienten sind nie ähnliche Reaktionen aufgetreten.

Zusammenfassung

Tödliche Lungenembolien, Gesamtzahl der Lungenembolien und Extremitätenthrombosen sind in der inneren Medizin am häufigsten. Ätiologisch stehen einerseits die bekannten physikalisch-chemischen Blutveränderungen der alten, kachektischen und kranken Patienten, andererseits auch die hämodynamischen Faktoren bei Herz und Kreislaufkranken, Gelähmten und Immobilisierten, sowie bei Venenleidenden im Vordergrund. Der klinische Verlauf kann entweder unter dem klassischen Bild der Thrombophlebitis oder aber völlig inapercept in Erscheinung treten. Die Therapie der Wahl bei der internen Thromboembolie ist das Heparin, wobei das Hauptaugenmerk auf eine geeignete Dosierung gerichtet werden muß.

Summary

Pulmonary emboli, fatal pulmonary emboli and thromboses of the extremities are observed most frequently in internal medicine. The most important etiological factors are on the one hand the physico-chemical changes occurring in the blood of old, cachectic and ill patients, and on the other the haemodynamic factors in sufferers from diseases of the heart and circulation, in paralysed and immobilised patients and in those affected by venous complaints. The clinical course may be classical but may equally well be asymptomatic. Heparin, given in suitable dosage, is the treatment of choice in cases of internal thrombo-embolism.

Résumé

Les embolies pulmonaires mortelles, les embolies pulmonaires et les thromboses des extrémités, sont le plus souvent observées en médecine interne. Les facteurs étiologiques sont d'une part les modifications physico-chimiques du sang des vieillards cachectiques et

malades et d'autre part les facteurs hémo-dynamiques des cardiaques, des maladies circulatoires, des paralysés, des immobilisés et des affections veineuses. L'évolution clinique peut être classique mais peut également être asymptomatique. L'héparine, correctement dos e, est le traitement de choix des thromboembolies des malades internes.

Literaturverzeichnis

- Aschoff, L.*: Vorträge  ber Thrombose. Verlag Fischer, Jena 1925. – *Bauer, G.*: *Angiology*, Baltimore 1, 161, 1950. – *Brass, K.*, und *W. Sandritter*: *Frankf. Zsch. Path.* 61, 1, 1949. – *Buxton, F. W.*, *J. M. Farris*, *C. A. Mayer*, *F. A. Collier*: *Surgery*, S. Louis 15, 749, 1944. – *Chernoff, A. J.*: *N. England J. Med.* 242, 315, 1950. – *Dietrich, A.*: *Thrombose, ihre Grundlagen und ihre Bedeutung*. Verlag Springer, Berlin und Wien (1932). – *Evans, J. A.*, und *J. F. Dee*: *N. England J. Med.* 238, 1, 1948. – *Falconer, B.*: *Svenska L kartidn.* 40, 22, 1934. Zit. nach *Jorpes* (1946), S. 164. – *Friedländer, E.*: *Wien. klin. Wschr.* 1936, 1067. – *Geissendörfer, R.*: *Thrombose und Embolie*. Verlag J. A. Barth, Leipzig 1935. – *G ry, L.*, *R. Fontaine*, *E. Blum*: *Presse méd.* Paris 35, 1940. – *Groenich, M.*, *L. Loewe*: *J. Allergy*, S. Louis 18, 277, 1947. – *Hauch, E. W.*, *H. M. Carryer*, *D. R. Mathiesson*: *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, Rochester 27/8, 163, 1952. – *Hillemanns, H. G.*: *Arch. Kreislaufforsch.* 17, 309, 1951. – *Hoejensgaard, J. C.*, *M. Schwartz*: *Acta allerg.* K'hvn 2, 7, 1949. – *Hunter, W. C.*: *Amer. J. Path.* 16, 696, 1940. – *Keyes, J. W.*, *C. F. Schaffner*: *J. Amer. Med. Ass.* 119, 882, 1942. – *Koepplin, F.*:  ber eine Zunahme der puerperalen Thrombose und Embolie am Frauenspital Basel. Diss. Basel 1932. – *Koller, Th.*: *Schweiz. med. Wschr.* 72, 1008, 1942. – *Idem*: *Schweiz. med. Wschr.* 73, 85, 1943. – *Idem*: *Geburtsh. u. Frauenkh.* 11, 13, 1951. – *Koller, Th.*, und *A. Gallino*: *Minerva Ginecologica* 3, 5, 1951. – *Kuhn, K. J.*: *Grenzgeb. Med.* 41, 329, 1929. – *Merz, W. R.*: *Thrombose und Lungenembolie*. *Helvet. Chir. Acta* 16, Suppl. VI, 1949. – *Idem*: *Die Behandlung von Thrombose und Lungenembolie mit Anticoagulantien*. *Gynaecologia*, Suppl. ad. vol. 130, 1950. – *Merz, W. R.*, *M. Etterich*, *C. Scacchi*: *Schweiz. med. Wschr.* 81, 565, 1951. – *Merz, W. R.*, *A. Aufdermaur*: *Schweiz. med. Wschr.* 82, 590, 1952. – *Merz, W. R.*: *Schweiz. med. Wschr.* 83, 110, 1953. – *Ochsner, A.*: *Surgery*, S. Louis 17, 240, 1945. – *Rehn, E.*: *Verh. Dtsch. Ges. Chir.* 50, 231, 1926. – *Reist, A.*: *Das pathologische Wochenbett*. Lehrbuch f. Geburtshilfe (Th. Koller), Bd. 2, Verlag Karger, Basel 1948. – *Ritter, A.*: *Die Ätiologie der postoperativen Venenthrombose nach neueren Untersuchungsergebnissen*. Bruxelles 1929. – *Rössle, R.*: *Sonderausg. Sitzungsber. preuß. Akad. d. Wissensch. Phys.-math. Klasse* 1935, IV. – *Sarafoff, D.*: *Arch. klin. Chir.* Berlin 161, 439, 1930. – *Schuldes, R.*: *Akutes und chronisches Bild der Thromboseerkrankung in der Geburtshilfe und Gynäkologie bei konservativer und anticoagulierender Behandlung mit Beurteilung der Spätfolgen*. Diss. Basel 1952. – *Singer, B.*: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 164, 175, 1929. – *Sterling, N. E.*: *Ann. West. Med. Surg.*, Los Angeles 1, 71, 1950. – *Sulger, E.*: *Erg. Chir.* 24, 326, 1931. – *Zilliacus, H.*: Zit. nach *Merz* (1949), S. 91.